

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平10-87492

(43) 公開日 平成10年(1998) 4月7日

(51) Int.Cl.⁸

A 6 1 K 31/505

識別記号

AAM

ABG

ABN

ABV

ACJ

F I

A 6 1 K 31/505

AAM

ABG

ABN

ABV

ACJ

審査請求 未請求 請求項の数 8 F D (全 15 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号

特願平9-183227

(22) 出願日

平成9年(1997) 6月25日

(31) 優先権主張番号

特願平8-164593

(32) 優先日

平8(1996) 6月25日

(33) 優先権主張国

日本 (J P)

(71) 出願人 000185983

小野薬品工業株式会社

大阪府大阪市中央区道修町2丁目1番5号

(72) 発明者 谷口 直之

大阪府豊中市上野東2丁目2-19-32-201

(72) 発明者 中井 久郎

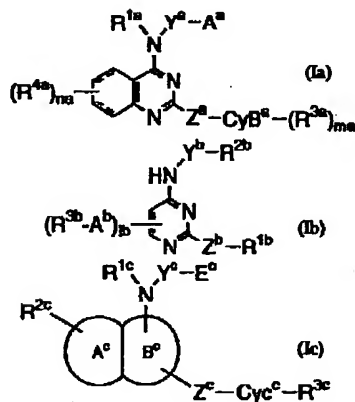
大阪府三島郡島本町桜井3丁目1番1号

小野薬品工業株式会社水無瀬研究所内

(74) 代理人 弁理士 大家 邦久 (外1名)

(54) 【発明の名称】 一酸化窒素産生阻害剤

(57) 【構成】 一般式 (I a)、(I b) および (I c) 【化1】



剤。

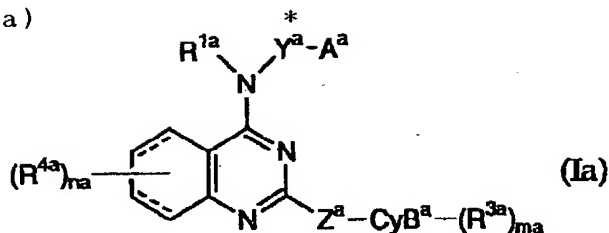
【効果】 一般式 (I a)、(I b) および (I c) の化合物とそれらの塩は、一酸化窒素産生阻害作用を有しており、ショック、低血圧、慢性関節リウマチ、潰瘍性大腸炎、虚血性脳障害、腫瘍、インスリン依存性糖尿病等の治療および/または予防に有用である。

(式中の記号は、明細書に記載の意味を表わす。) で示される化合物、それらの非毒性塩、それらの酸付加物塩およびそれらの水和物から選ばれる1種またはそれ以上の物質を有効成分として含有する一酸化窒素産生阻害

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式(Ia)

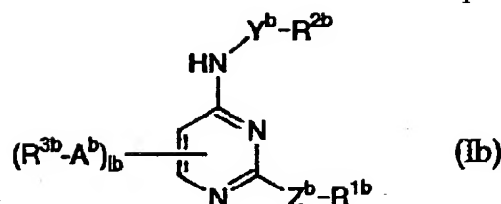
*【化1】



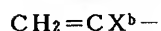
【式中、R^{1a}は水素原子またはC1～4アルキル基を表わし、Y^aは単結合またはC1～6アルキレン基を表わし、A^aは、(i) -CyA^a-(R^{2a})_{1a}基、(ii) -O-R^{0a}または-S(O)_{pa}-R^{0a}基、または(iii) -NR^{16a}R^{17a}基を表わす。(基中、R^{0a}は水素原子、C1～4アルキル、ヒドロキシ-C1～4アルキルまたは-CyA^a-(R^{2a})_{1a}基を表わし、R^{16a}およびR^{17a}は独立して、水素原子またはC1～4アルキル基を表わし、paは0、または1または2の整数を表わし、CyA^aは、(1) 3～7員単環の飽和または不飽和の炭素環基、(2) 窒素原子1個を含有する4～7員単環の不飽和または部分飽和のヘテロ環基、(3) 窒素原子1個および酸素原子1個を含有する4～7員単環の不飽和または部分飽和のヘテロ環基、(4) 窒素原子1個および酸素原子2個を含有する4～7員単環の不飽和または部分飽和のヘテロ環基、(5) 窒素原子2個および酸素原子1個を含有する4～7員単環の不飽和または部分飽和のヘテロ環基、(6) イオウ原子1個または2個を含有する4～7員単環の不飽和または部分飽和のヘテロ環基、または(7) 酸素原子1個または2個を含有する4～7員単環の不飽和、部分飽和または飽和のヘテロ環基を表わし、R^{2a}は、(1) 水素原子、(2) C1～4アルキル基、(3) C1～4アルコキシ基、(4) -COOR^{5a}基(基中、R^{5a}は水素原子またはC1～4アルキル基を表わす。)、(5) -NR^{6a}R^{7a}基(基中、R^{6a}およびR^{7a}は独立して、水素原子またはC1～4アルキル基を表わす。)、(6) -SO₂NR^{6a}R^{7a}基(基中、R^{6a}およびR^{7a}は前記と同じ意味を表わす。)、(7) ハロゲン原子、(8) トリフルオロメチル基、(9) ニトロ基、または(10) トリフルオロメトキシ基を表わし、Z^aは、単結合、メチレン、エチレン、ビニレンまたはエチニレン基を表わし、CyB^aは、(1) 窒素原子1個を含有する4～7員単環の不飽和または部分飽和のヘテロ環基、(2) 窒素原子2個を含有する4～7員単環の不飽和または部分飽和のヘテロ環基、(3) 窒素原子3個を含有する4～7員単環の不飽和または部分飽和のヘテロ環基、(4) 酸素原子1個または2個を含有する4～7員単環の不飽和または部分飽和のヘテロ環基、または(5) イオウ原子1個または2個を含有する4～7員単環の不飽和または部分飽和のヘテロ環基を表わし、R^{3a}は、水素原子、C1～4アルキル、C1～4アルコキ※

10※シ、ハロゲンまたはトリフルオロメチル基を表わし、R^{4a}は、(1) 水素原子、(2) C1～4アルキル基、(3) C1～4アルコキシ基、(4) -COOR^{8a}基(基中、R^{8a}は水素原子またはC1～4アルキル基を表わす。)、(5) -NR^{9a}R^{10a}基(基中、R^{9a}は水素原子、C1～4アルキルまたはフェニル(C1～4)アルキル基を表わし、R^{10a}は水素原子またはC1～4アルキル基を表わす。)、(6) -NHCOR^{11a}基(基中、R^{11a}はC1～4アルキル基を表わす。)、(7) -NH₂SO₂R^{11a}基(基中、R^{11a}は前記と同じ意味を表わす。)、(8) -SO₂NR^{9a}R^{10a}基(基中、R^{9a}およびR^{10a}は前記と同じ意味を表わす。)、(9) -OCOR^{11a}基(基中、R^{11a}は前記と同じ意味を表わす。)、(10) ハロゲン原子、(11) トリフルオロメチル基、(12) ヒドロキシ基、(13) ニトロ基、(14) シアノ基、(15) -SO₂N=CHNR^{12a}R^{13a}基(基中、R^{12a}は水素原子またはC1～4アルキル基を表わし、R^{13a}はC1～4アルキル基を表わす。)、(16) -CONR^{14a}R^{15a}基(基中、R^{14a}は水素原子、C1～4アルキル基またはフェニル(C1～4)アルキル基を表わし、R^{15a}はC1～4アルキル基を表わす。)、(17) C1～4アルキルチオ基、(18) C1～4アルキルスルフィニル基、(19) C1～4アルキルスルホニル基、(20) エチニル基、(21) ヒドロキシメチル基、(22) トリ(C1～4アルキル)シリルエチニル基、または(23) アセチル基を表わし、1a、ma、およびnaは独立して1または2を表わす。ただし、(1) Y^aが単結合のときは、-CyA^a-(R^{2a})_{1a}基はシクロベンチルまたはトリフルオロフェニル基を表わさず、(2) Z^aがビニレンまたはエチニレン基のときは、CyB^aはZ^aに対して窒素原子を介して結合せず、(3) CyA^aが(7) 酸素原子1個または2個を含有する4～7員単環の不飽和、部分飽和または飽和のヘテロ環基であるときには、CyB^aはピリジン環またはチオフェン環基ではなく、(4) A^aが(ii) -O-R^{0a}または-S(O)_{pa}-R^{0a}、または(iii) -NR^{16a}R^{17a}基であるときにはY^aは単結合ではない。)]で示される4-アミノキナゾリン誘導体、それらの非毒性塩、酸付加物塩または水和物、一般式(Ib)

【化2】



[式中、A^bは単結合、C1~4アルキレンまたはC1~4オキシアルキレン基を表わし、Y^bは単結合、C1~4アルキレン、C1~4アルキレンオキシ、C1~4アルコキシフェニレンまたはフェニル(C1~4)アルキレン基を表わし、Z^bは単結合またはビニレン基を表わし、R^{1b}は窒素原子1個または2個を含有する4~15員のヘテロ環基を表わし、R^{2b}は、(i)窒素原子1個または2個、酸素原子1個または2個、または硫黄原子1個を含有する4~15員のヘテロ環基、(ii)C4~15炭素環基、(iii)C1~4アルコキシ基、(iv)ヒドロキシ(C1~4)アルコキシ基、または(v)ヒドロキシ基を表わし、R^{3b}は、(i)窒素原子1個または2個、酸素原子1個、硫黄原子1個、または窒素原子1個と硫黄原子1個を含有する4~15員のヘテロ環基、(ii)C4~15炭素環基、(iii)式



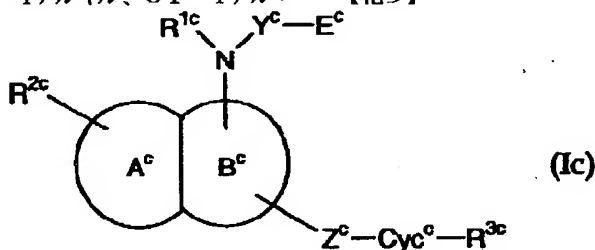
(式中、X^bは水素原子またはハロゲン原子を表わす。)で示される基、または(iv)水素原子を表わし、1bは、1または2を表わし、R^{1b}が表わすヘテロ環基は、1個または2個のC1~4アルキル、C1~4アル*

*コキシ、ハロゲン、トリフルオロメチルまたはニトロ基で置換されていてもよく、R^{2b}が表わすヘテロ環基は、1個または2個のC1~4アルキル、C1~4アルコキシ、ハロゲン、トリフルオロメチル、ニトロ基または式-COOR^{10b}

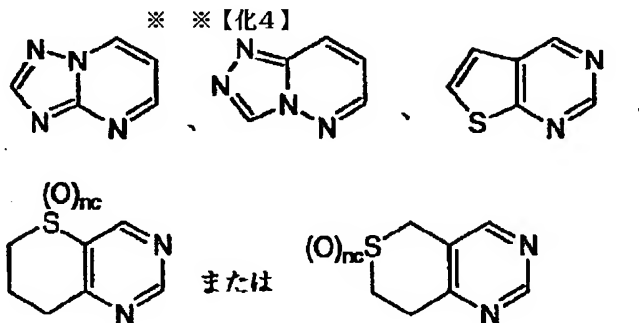
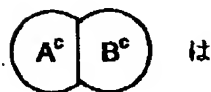
(式中、R^{10b}は、水素原子またはC1~4アルキル基を表わす。)で示される基で置換されていてもよく、R^{3b}が表わす環状の基は、1個または2個のC1~4アルキル、C1~4アルコキシ、ハロゲン、トリフルオロメチル、ニトロ、シアノ、エチニル基または式-SONR^{7b}R^{8b}

(式中、R^{7b}およびR^{8b}は、それぞれ水素原子またはC1~4アルキル基を表わす。)で示される基で置換されていてもよく、Y^bが単結合である場合には、R^{2b}はヒドロキシ基を表わさず、Z^bがビニレン基である場合には、R^{1b}は窒素原子を介して結合しているものとする。]で示される4-アミノピリジン誘導体、それらの非毒性塩、酸付加物塩または水和物、および一般式(Ic)

【化3】



[式中、



から任意に選ばれる窒素含有ヘテロ環を表わし、ncは0、または1または2の整数を表わし、Y^cは単結合またはC1~6アルキレン基を表わし、Z^cは単結合、C1~2アルキレン基またはビニレン基を表わし、E^cは、(i)ヘテロ原子として1または2個の窒素原子、★50

★1または2個の酸素原子、または1個の硫黄原子を含有する4~15員単環または二環の不飽和、部分飽和または完全飽和のヘテロ環基、(ii)4~15員単環または二環の不飽和または部分飽和の炭素環基、または(ii i)-OR^{4c}基(基中、R^{4c}は水素原子、C1~4アル

キル基または水酸基が1個置換したC1~4アルキル基を表わす。)を表わし、Cyc°はヘテロ原子として1または2個の窒素原子を含有する5~7員単環の不飽和、部分飽和または完全飽和のヘテロ環基または5~7員単環の不飽和または部分飽和の炭素環基を表わし、R^{1°}は水素原子またはC1~4アルキル基を表わし、R^{2°}は水素原子、C1~4アルキル基、C1~4アルコキシ基またはハロゲン原子を表わし、R^{3°}は水素原子、C1~4アルキル基、C1~4アルコキシ基または-COO R^{5°}基(基中、R^{5°}は水素原子またはC1~4アルキル基を表わす。)を表わす。ただし、(1)Z°がピニレン基のときは、Cyc°環はZ°に対してCyc°環中の窒素原子を介して結合せず、(2)E°が-OR^{4°}基であるときはY°は単結合ではない。)で示されるヘテロ環化合物、それらの非毒性塩、酸付加物塩および水和物から選ばれる1種またはそれ以上の物質を有効成分として含有する一酸化窒素産生阻害剤。

【請求項2】 一般式(Ia)で示されるヘテロ環化合物、それらの非毒性塩、それらの酸付加物塩、およびそれらの水和物から選ばれる1種またはそれ以上の物質を有効成分として含有する請求項1記載の一酸化窒素産生阻害剤。

【請求項3】 一般式(Ib)で示されるヘテロ環化合物、それらの非毒性塩、それらの酸付加物塩、およびそれらの水和物から選ばれる1種またはそれ以上の物質を有効成分として含有する請求項1記載の一酸化窒素産生阻害剤。

【請求項4】 一般式(Ic)で示されるヘテロ環化合物、それらの非毒性塩、それらの酸付加物塩、およびそれらの水和物から選ばれる1種またはそれ以上の物質を有効成分として含有する請求項1記載の一酸化窒素産生阻害剤。

【請求項5】 化合物が(1)4-(1,1-ジメチル-2-メトキシエチル)アミノ-2-(1-イミダゾリル)キナゾリン、(2)6-クロロ-4-(2-(2-ヒドロキシエトキシ)エチル)アミノ-2-(1-イミダゾリル)キナゾリン、(3)6-メトキシ-4-(2-(2-ヒドロキシエトキシ)エチル)アミノ-2-(1-イミダゾリル)キナゾリン、(4)6-メトキシ-4-(2-ヒドロキシエチル)アミノ-2-(1-イミダゾリル)キナゾリン、(5)6-メチルチオ-4-(2-メトキシエチル)アミノ-2-(1-イミダゾリル)キナゾリン、(6)6-メトキシ-4-(2-メチルチオエチル)アミノ-2-(1-イミダゾリル)キナゾリン、または(7)4-(2-メトキシエチル)アミノ-2-(1-イミダゾリル)-5,6,7,8-テトラヒドロキナゾリン、それらの非毒性塩、それらの酸付加物塩、およびそれらの水和物から選ばれる1種または

それ以上の物質を有効成分として含有する請求項2記載の一酸化窒素産生阻害剤。

【請求項6】 化合物が、(1)2-(1-イミダゾリル)-5-メチル-4-フェニルメチルアミノピリミジン、(2)2-(1-イミダゾリル)-4-フェニルメチルアミノピリミジン、または(3)2-(1-イミダゾリル)-5-(2-チエニル)-4-フェニルメトキシアミノピリミジン、それらの非毒性塩、それらの酸付加物塩、およびそれらの水和物から選ばれる1種またはそれ以上の物質を有効成分として含有する請求項3記載の一酸化窒素産生阻害剤。

【請求項7】 化合物が、(1)4-(2-(2-ヒドロキシエトキシ)エチル)アミノ-2-(1-イミダゾリル)-5-メチルチエノ[2,3-d]ピリミジン、それらの非毒性塩、それらの酸付加物塩、およびそれらの水和物から選ばれる1種またはそれ以上の物質を有効成分として含有する請求項4記載の一酸化窒素産生阻害剤。

【請求項8】 請求項1記載の一般式(Ia)、(Ib)および(Ic)で示されるヘテロ環化合物、それらの非毒性塩、それらの酸付加物塩、またはそれらの水和物を有効成分として含有する敗血症、エンドトキシンショック、心不全、ショック、低血圧、リウマチ性炎症、慢性関節リウマチ、変形性関節炎、潰瘍性大腸炎、ストレス性胃潰瘍、クローン病、自己免疫疾患、臓器移植後の組織障害、拒絶反応、虚血再灌流障害、急性冠微小血管塞栓、ショック性血管塞栓(汎発性血管内血液凝固症候群(DIC)等)、虚血性脳障害、動脈硬化、悪性貧血、ファンコニー貧血症、鎌形赤血球性貧血病、脾炎、ネフローゼ症候群、糸球体腎炎、インスリン依存性糖尿病、肝性ポルフィリン症、アルコール中毒、パーキンソン病、慢性白血病、急性白血病、腫瘍、骨髄腫、抗癌剤副作用軽減、幼児および成人呼吸窮迫症候群、肺気腫、アルツハイマー症、多発性硬化症、ビタミンE欠乏症、老化、サンバーン、筋ジストロフィー、白内障、インフルエンザ感染症、マラリア、AIDS、放射線障害、火傷、体外受精効率化等の予防および/または治療剤。

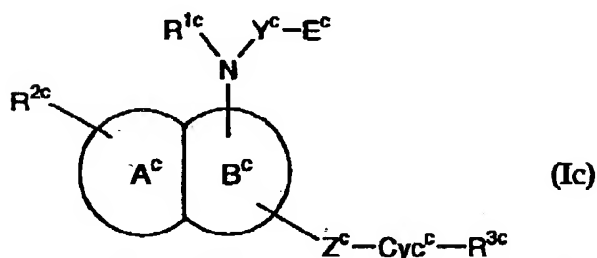
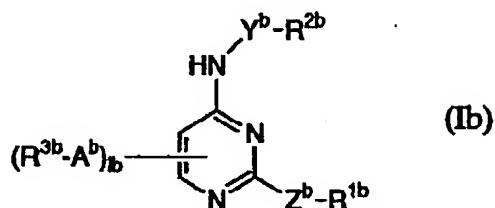
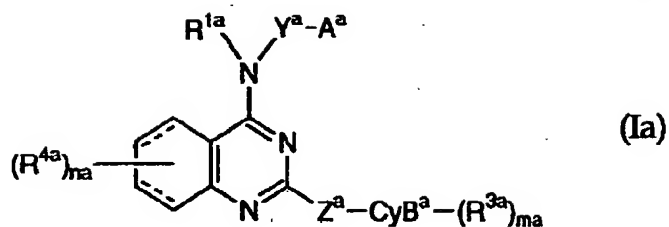
【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、4-アミノキナゾリン誘導体、4-アミノピリミジン誘導体、ヘテロ環化合物およびそれらの非毒性塩、酸付加物塩および水和物から選ばれる1種またはそれ以上の物質を有効成分として含有する一酸化窒素産生阻害剤に関する。さらに詳しくは一般式(Ia)、(Ib)および(Ic)

【0002】

【化5】



【0003】(式中、すべての記号は後記と同じ意味を表す。)で示される4-アミノキナゾリン誘導体、4-アミノピリミジン誘導体、ヘテロ環化合物およびそれらの非毒性塩、酸付加物塩および水和物から選ばれる1種またはそれ以上の物質を有効成分として含有する一酸化窒素産生阻害剤に関する。

【0004】

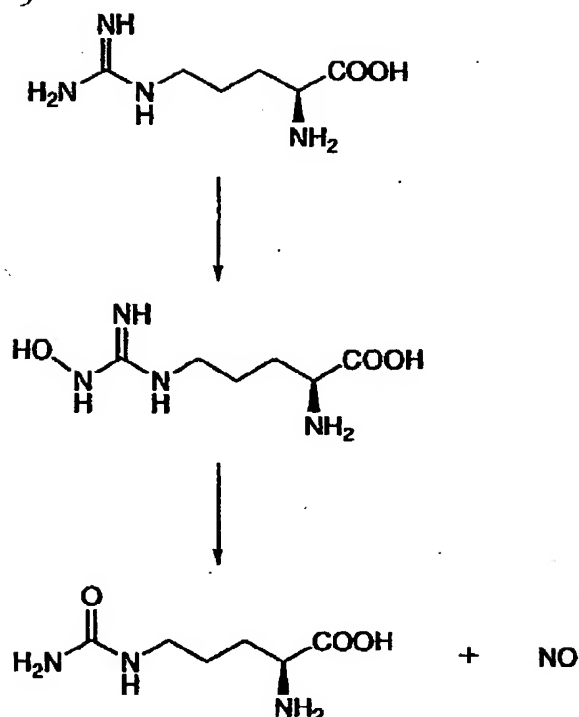
【発明の背景】免疫担当細胞の一つであるマクロファージが多量の硝酸塩を産生するという発見から、一酸化窒素(NO)が生体内で生成されることが発見された[Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 82, 7738-7742 (1985); J. Immunol., 138, 550-565(1987)]。また、循環器*

*系分野では血管内皮細胞から放出される弛緩作用を有する物質が発見され、血管内皮由来弛緩因子(EDRF)と名付けられた。さらに、このEDRFの本体が一酸化窒素(NO)であることがわかった[Nature, 327, 524-526 (1987)]。

【0005】このように生体内で産生されることが明らかになったNOは、L-アルギニンを基質として一酸化窒素合成酵素(NOS)により以下の経路によって生成される。

【0006】

【化6】



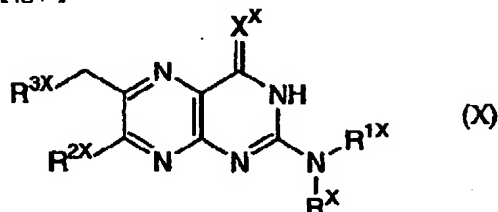
【0007】NOの作用は、多彩であり、例えば、血管弛緩作用、血小板凝集抑制作用、粘着抑制、白血球粘着・遊走抑制、交感神経活動抑制、エンドトキシンショック、エンドトキシン・サイトカインによる低血圧、神経細胞間の情報伝達物質としての作用、虚血性脳細胞障害、抗腫瘍、殺菌作用、自己免疫疾患、インスリン依存性糖尿病、関節炎、移植後組織障害、拒絶反応等が挙げられる。

【0008】

【従来の技術】NO産生阻害を有する化合物としては、一酸化窒素合成酵素(NOS)を阻害するものまたはその他のメカニズムによって阻害するものが数多く研究されている。なかでも、アペリジン誘導体のものが知られている。例えば、一般式(X)

【0009】

【化7】



【0010】【式中、X^xは酸素原子、NHまたはN(C1~5)アルカノイル基を表わし、R^xは水素原子を表わし、R^{1x}は水素原子またはC1~5アルカノイル基を表わし、NR^{1x}R^{1x}はジメチルアミノメチレンアミノ基を表わし、R^{2x}は水素原子、メチル基、フェニル

*基、水酸基、メトキシ基またはアミノ基を表わし、R^{3x}はOR^{4x}、NR^{5x}R^{6x}またはS(O)_mR^{7x}を表わし、m^xは0、または1または2の整数を表わし、R^{4x}は水素原子、C1~10アルキル基、シクロヘキシル基、ベンジル基等を表わし、R^{5x}およびR^{6x}はそれぞれ独立して水素原子、メチル基、エチル基、2-ヒドロキシエチル基、2-クロロエチル基等を表わし、R^{7x}はC1~4アルキル基、ベンジル基、フェニル基等を表わす。]

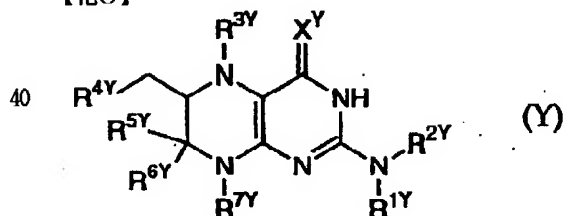
30

(ただし、上記式および基中の記号は、必要な部分を抜粋した。)で示される化合物が、一酸化窒素合成酵素(NOS)阻害活性を有することが開示されている(DE 4418096号参照)。

【0011】また、一般式(Y)

【0012】

【化8】



40

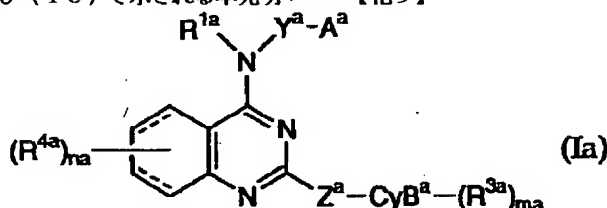
【0013】【式中、X^yは酸素原子またはNHを表わし、R^{1y}は水素原子、メチル基またはC1~5アルカノイル基等を表わし、R^{2y}、R^{5y}、R^{6y}およびR^{7y}はそれぞれ独立して水素原子またはメチル基を表わし、R^{3y}は水素原子、メチル基、エチル基、ベンジル基またはC1~5アルカノイル基等を表わし、R^{4y}は水素原子、C1

11

～4アルキルメルカプト基、 $S(O)_{ay}R^{10y}$ 、 $NR^{11y}R^{12y}$ または OR^{13y} を表わし、 R^{10y} はメチル基を表わし、 R^{11y} および R^{12y} はそれぞれ独立して水素原子またはメチル基を表わし、 R^{13y} は水素原子、 $C1\sim10$ アルキル基、2-メトキシエチル基等を表わし、 mY は1または2の整数を表わす。] (ただし、上記式および基中の記号は、必要な部分を抜粋した。) で示される化合物が、一酸化窒素合成酵素(NOS)阻害活性を有することが開示されている(DE 4418097号参照)。

【0014】

【発明の目的】本発明者らは、一酸化窒素の産生を阻害する化合物を見出すべく鋭意研究を行なった結果、一般式(Ia)、(Ib)および(Ic)で示される本発明*



【0018】[式中、 R^{1a} は水素原子または $C1\sim4$ アルキル基を表わし、 Y^a は単結合または $C1\sim6$ アルキレン基を表わし、 A^a は、(i)- $CyA^a-(R^{2a})_{1a}$ 基、(ii)- $O-R^{0a}$ または $-S(O)_{pa}-R^{0a}$ 基、または(iii)- $NR^{16a}R^{17a}$ 基を表わす。(基中、 R^{0a} は水素原子、 $C1\sim4$ アルキル、ヒドロキシ- $C1\sim4$ アルキルまたは $-CyA^a-(R^{2a})_{1a}$ 基を表わし、 R^{16a} および R^{17a} は独立して、水素原子または $C1\sim4$ アルキル基を表わし、 pa は0、または1または2の整数を表わし、

【0019】 CyA^a は、(1)3～7員単環の飽和または不飽和の炭素環基、(2)窒素原子1個を含有する4～7員単環の不飽和または部分飽和のヘテロ環基、(3)窒素原子1個および酸素原子1個を含有する4～7員単環の不飽和または部分飽和のヘテロ環基、(4)窒素原子1個および酸素原子2個を含有する4～7員単環の不飽和または部分飽和のヘテロ環基、(5)窒素原子2個および酸素原子1個を含有する4～7員単環の不飽和または部分飽和のヘテロ環基、(6)イオウ原子1個または2個を含有する4～7員単環の不飽和または部分飽和のヘテロ環基、または(7)酸素原子1個または2個を含有する4～7員単環の不飽和、部分飽和または飽和のヘテロ環基を表わし、

【0020】 R^{2a} は、(1)水素原子、(2) $C1\sim4$ アルキル基、(3) $C1\sim4$ アルコキシ基、(4)- $COOR^{5a}$ 基(基中、 R^{5a} は水素原子または $C1\sim4$ アルキルを表わす。)、(5)- $NR^{6a}R^{7a}$ 基(基中、 R^{6a} および R^{7a} は独立して、水素原子または $C1\sim4$ アルキルを表わす。)、(6)- $SO_2NR^{6a}R^{7a}$ 基(基中、 R^{6a} および R^{7a} は前記と同じ意味を表わす。)、(7)ハロゲン原子、

10 【0016】

【発明の開示】本発明は、一般式(Ia)

【0017】

【化9】

※(8)トリフルオロメチル基、(9)ニトロ基、または(10)トリフルオロメトキシ基を表わし、

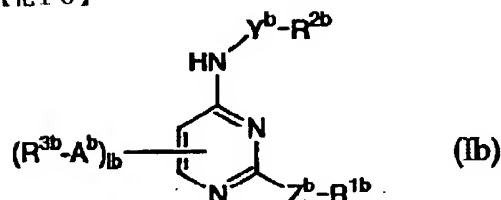
【0021】 Z^a は、単結合、メチレン、エチレン、ビニレンまたはエチニレン基を表わし、 CyB^a は、(1)窒素原子1個を含有する4～7員単環の不飽和または部分飽和のヘテロ環基、(2)窒素原子2個を含有する4～7員単環の不飽和または部分飽和のヘテロ環基、(3)窒素原子3個を含有する4～7員単環の不飽和または部分飽和のヘテロ環基、(4)酸素原子1個または2個を含有する4～7員単環の不飽和または部分飽和のヘテロ環基、または(5)イオウ原子1個または2個を含有する4～7員単環の不飽和または部分飽和のヘテロ環基を表わし、 R^{3a} は、水素原子、 $C1\sim4$ アルキル、 $C1\sim4$ アルコキシ、ハロゲンまたはトリフルオロメチル基を表わし、

【0022】 R^{4a} は、(1)水素原子、(2) $C1\sim4$ アルキル基、(3) $C1\sim4$ アルコキシ基、(4)- $COOR^{8a}$ 基(基中、 R^{8a} は水素原子または $C1\sim4$ アルキル基を表わす。)、(5)- $NR^{9a}R^{10a}$ 基(基中、 R^{9a} は水素原子、 $C1\sim4$ アルキルまたはフェニル($C1\sim4$ アルキル)基を表わし、 R^{10a} は水素原子または $C1\sim4$ アルキル基を表わす。)、(6)- $NHCOR^{11a}$ 基(基中、 R^{11a} は $C1\sim4$ アルキル基を表わす。)、(7)- $NHSO_2R^{11a}$ 基(基中、 R^{11a} は前記と同じ意味を表わす。)、(8)- $SO_2NR^{9a}R^{10a}$ 基(基中、 R^{9a} および R^{10a} は前記と同じ意味を表わす。)、(9)- $OCOR^{11a}$ 基(基中、 R^{11a} は前記と同じ意味を表わす。)、(10)ハロゲン原子、(11)トリフルオロメチル基、(12)ヒドロキシ基、(13)ニトロ基、(14)シアノ基、(15)- $SO_2N=CHNR^{12a}R^{13a}$ 基(基中、 R^{12a} は水素原子または $C1\sim4$ アルキル基を表わし、 R^{13a} は $C1\sim4$ アル

13

キル基を表わす。)、(16)-CONR^{14a}R^{15a}基(基中、R^{14a}は水素原子、C1~4アルキル基またはフェニル(C1~4)アルキル基を表わし、R^{15a}はC1~4アルキル基を表わす。)、(17)C1~4アルキルチオ基、(18)C1~4アルキルスルフィニル基、(19)C1~4アルキルスルホニル基、(20)エチニル基、(21)ヒドロキシメチル基、(22)トリ(C1~4アルキル)シリルエチニル基、または(23)アセチル基を表わし、1a、m a、およびnaは独立して1または2を表わす。

【0023】ただし、(1)Y^aが単結合のときは、-C_yA^a-(R^{2a})_{1a}基はシクロペンチルまたはトリフルオロフェニル基を表わさず、(2)Z^aがビニレンまたはエチニレン基のときは、C_yB^aはZ^aに対して窒素原子を介して結合せず、(3)C_yA^aが(7)酸素原子1個または2個を含有する4~7員単環の不飽和、部分飽和または飽和のヘテロ環基であるときには、C_yB^aはピリジン環またはチオフェン環基ではなく、(4)A^aが(ii)-O-R^{0a}または-S(O)_{pa}-R^{0a}、または(iii)-NR^{16a}R^{17a}基であるときにはY^aは単結合ではない。)]で示される4-アミノキナゾリン誘導体、それらの非毒性塩、酸付加物塩または水和物、一般式(Ib)

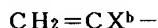


【0025】【式中、A^bは単結合、C1~4アルキレンまたはC1~4オキシアルキレン基を表わし、Y^bは単結合、C1~4アルキレン、C1~4アルキレンオキシ、C1~4アルコキシフェニレンまたはフェニル(C1~4)アルキレン基を表わし、Z^bは単結合またはビニレン基を表わし、R^{1b}は窒素原子1個または2個を含有する4~15員のヘテロ環基を表わし、

14

14

*【0026】R^{2b}は、(i)窒素原子1個または2個、酸素原子1個または2個、または硫黄原子1個を含有する4~15員のヘテロ環基、(ii)C4~15炭素環基、(i)C1~4アルコキシ基、(iv)ヒドロキシ(C1~4)アルコキシ基、または(v)ヒドロキシ基を表わし、R^{3b}は、(i)窒素原子1個または2個、酸素原子1個、硫黄原子1個、または窒素原子1個と硫黄原子1個を含有する4~15員のヘテロ環基、(ii)C4~15炭素環基、(iii)式



(式中、X^bは水素原子またはハロゲン原子を表わす。)で示される基、または(iv)水素原子を表わし、1bは、1または2を表わし、

【0027】R^{1b}が表わすヘテロ環基は、1個または2個のC1~4アルキル、C1~4アルコキシ、ハロゲン、トリフルオロメチルまたはニトロ基で置換されていてもよく、R^{2b}が表わすヘテロ環基は、1個または2個のC1~4アルキル、C1~4アルコキシ、ハロゲン、トリフルオロメチル、ニトロ基または式

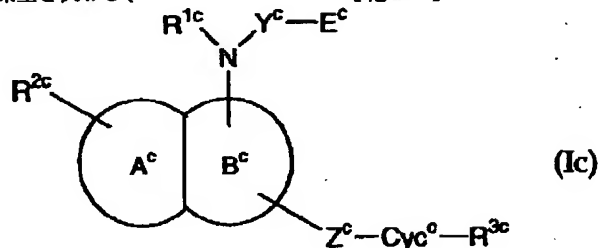


(式中、R^{10b}は、水素原子またはC1~4アルキル基を表わす。)で示される基で置換されていてもよく、R^{3b}が表わす環状の基は、1個または2個のC1~4アルキル、C1~4アルコキシ、ハロゲン、トリフルオロメチル、ニトロ、シアノ、エチニル基または式

-SONR^{7b}R^{8b}
(式中、R^{7b}およびR^{8b}は、それぞれ水素原子またはC1~4アルキル基を表わす。)で示される基で置換されていてもよく、Y^bが単結合である場合には、R^{2b}はヒドロキシ基を表わさず、Z^bがビニレン基である場合には、R^{1b}は窒素原子を介して結合しているものとする。]で示される4-アミノピリミジン誘導体、それらの非毒性塩、酸付加物塩または水和物、および一般式(Ic)

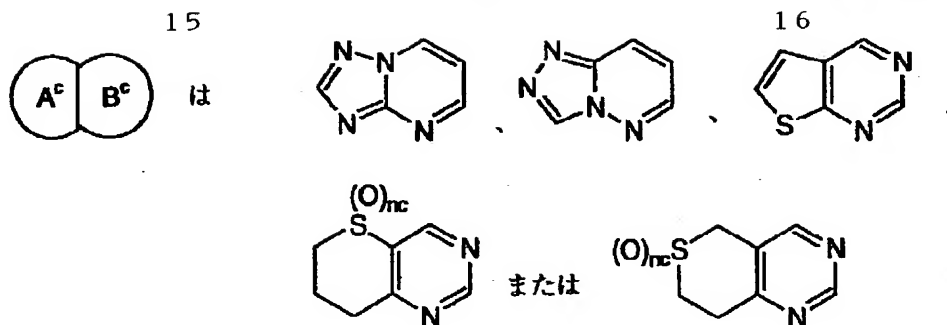
【0028】

【化11】



【0029】【式中、

※ ※【化12】



【0030】から任意に選ばれる窒素含有ヘテロ環を表わし、 nc は0、または1または2の整数を表わし、 Y^c は単結合またはC1~6アルキレン基を表わし、 Z^c は単結合、C1~2アルキレン基またはビニレン基を表わし、 E^c は、(i)ヘテロ原子として1または2個の窒素原子、1または2個の酸素原子、または1個の硫黄原子を含有する4~15員単環または二環の不飽和、部分飽和または完全飽和のヘテロ環基、(ii)4~15員単環または二環の不飽和または部分飽和の炭素環基、あるいは(iii)-OR^{4c}基(基中、R^{4c}は水素原子、C1~4アルキル基または水酸基が1個置換したC1~4アルキル基を表わす。)を表わし、Cyc^cはヘテロ原子として1または2個の窒素原子を含有する5~7員単環の不飽和、部分飽和または完全飽和のヘテロ環基または5~7員単環の不飽和または部分飽和の炭素環基を表わし、R^{1c}は水素原子またはC1~4アルキル基を表わし、R^{2c}は水素原子、C1~4アルキル基、C1~4アルコキシ基またはハロゲン原子を表わし、R^{3c}は水素原子、C1~4アルキル基、C1~4アルコキシ基または-COOR^{5c}基(基中、R^{5c}は水素原子またはC1~4アルキル基を表わす。)を表わす。

【0031】ただし、(1) Z^c がビニレン基のときは、Cyc^c環は Z^c に対してCyc^c環中の窒素原子を介して結合せず、(2) E^c が-OR^{4c}基であるときは Y^c は単結合ではない。)で示されるヘテロ環化合物、それらの非毒性塩、酸付加物塩および水和物から選ばれる1種またはそれ以上の物質を有効成分として含有する一酸化窒素産生阻害剤に関する。

【0032】本発明においては、特に指示しない限り異性体はこれをすべて包含する。例えば、アルキル基、アルコキシ基、アルキレン基、アルケニレン基およびアルキニレン基には直鎖のものおよび分枝鎖のものが含まれ、またアルケニレン基中の二重結合は、E、ZおよびEZ混合物であるものが含まれる。分枝鎖のアルキル基、アルコキシ基、アルキレン基、アルケニレン基およびアルキニレン基が存在する場合等の不斉炭素原子の存在により生ずる異性体も含まれる。

【0033】一般式(Ia)、(Ib)および(Ic)中、R^{0a}からR^{17a}、R^{7b}、R^{8b}、R^{10b}、およびR^{1b}、R^{2b}およびR^{3b}中のC1~4アルキル基、R^{1c}、R^{2c}、*

R^{3c}、E^c基中のR^{4c}およびR^{5c}によって表わされるC1~4アルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、ブチル基およびそれらの異性体基である。一般式(Ia)、(Ib)および(Ic)中、R^{2a}からR^{4a}、R^{1b}、R^{2b}およびR^{3b}中の、またはR^{2b}が表わすC1~4アルコキシ基、R^{2c}およびR^{3c}によって表わされるC1~4アルコキシ基としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ基およびそれらの異性体基である。

【0034】一般式(Ia)、(Ib)および(Ic)中、R^{2a}からR^{4a}、R^{1b}、R^{2b}、R^{3b}およびR^{2c}によって表わされるハロゲン原子としては、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素が挙げられる。一般式(Ia)および(Ic)中、Y^aおよびY^cが表わすC1~6アルキレン基とは、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン基およびそれらの異性体基である。

【0035】一般式(Ib)中、A^bおよびY^bが表わすC1~4アルキレン、C1~4アルキレンオキシ、C1~4オキシアルキレン、およびフェニル(C1~4)アルキレン基中のアルキレン基とは、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン基およびそれらの異性体基である。一般式(Ib)中、Y^bが表わすC1~4アルコキシフェニレン基中のアルコキシ基とは、メトキシ、エトキシ、プロピルオキシ、ブトキシ基またはそれらの異性体基である。

【0036】一般式(Ic)中、 Z^c によって表わされるC1~2アルキレン基とは、メチレンおよびエチレン基である。一般式(Ic)中、E^c基中のR^{4c}によって表わされる水酸基が1個置換したC1~4アルキル基とは、水酸基1個によって置換されているメチル、エチル、プロピル、ブチル基およびそれらの異性体基である。

【0037】一般式(Ia)中、CyA^a-が表わす(1)3~7員の飽和または不飽和の単環の炭素環基とは、シクロブタジエン、シクロペンタジエン、ベンゼン、シクロヘプタトリエンおよびこれらが部分的または完全に飽和している環を意味し、例えば、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタンおよびシクロオクタヘン環が挙げられる。

【0038】一般式(Ia)中、CyA^a-が表わす(2)

およびCyB^{a-}が表わす(1)の窒素原子1個を含有する4~7員単環の不飽和または部分飽和のヘテロ環基としては、例えば、アゼピン、ピリジン、ピロールおよびこれらの部分飽和の環が挙げられる。一般式(Ia)中、CyA^{a-}が表わす(3)窒素原子1個および酸素原子1個を含有する4~7員単環の不飽和または部分飽和のヘテロ環基としては、例えば、オキサゼピン、オキサジン、オキサゾール、これらの異性環およびこれらの部分飽和の環が挙げられる。

【0039】一般式(Ia)中、CyA^{a-}が表わす(4)窒素原子1個および酸素原子2個を含有する4~7員単環の不飽和または部分飽和のヘテロ環基としては、例えば、ジオキサゼピン、ジオキサジン、ジオキサゾール、これらの異性環およびこれらの部分飽和の環が挙げられる。一般式(Ia)中、CyA^{a-}が表わす(5)窒素原子2個および酸素原子1個を含有する4~7員単環の不飽和または部分飽和のヘテロ環基としては、例えば、オキサジアゼピン、オキサジアジン、オキサジアゾール、これらの異性環およびこれらの部分飽和の環が挙げられる。

【0040】一般式(Ia)中、CyA^{a-}が表わす(6)およびCyB^{a-}が表わす(5)のイオウ原子1個または2個を含有する4~7員単環の不飽和または部分飽和のヘテロ環基としては、例えば、チエピン、チオフエン、チアイン、ジチアイン、これらの異性環およびこれらの部分飽和の環が挙げられる。一般式(Ia)中、CyA^{a-}が表わす(7)酸素原子1個または2個を含有する4~7員単環の不飽和、部分飽和または飽和のヘテロ環基としては、例えば、オキセピン、ピラン、ジオキシン、フラン、これらの異性環およびこれらの部分飽和、完全飽和の環が挙げられる。

【0041】一般式(Ia)中、CyB^{a-}が表わす(4)酸素原子1個または2個を含有する4~7員単環の不飽和または部分飽和のヘテロ環基としては、例えば、オキセピン、ピラン、ジオキシン、フラン、これらの異性環およびこれらの部分飽和の環が挙げられる。一般式(Ia)中、CyB^{a-}が表わす(2)窒素原子2個を含有する4~7員単環の不飽和または部分飽和のヘテロ環基としては、例えば、ジアゼピン、ジアジン、ジアゾール、これらの異性環およびこれらの部分飽和の環が挙げられる。

【0042】一般式(Ia)中、CyB^{a-}が表わす(3)窒素原子3個を含有する4~7員単環の不飽和または部分飽和のヘテロ環基としては、例えば、トリアゼピン、トリアジン、トリアゾール、これらの異性環およびこれらの部分飽和の環が挙げられる。一般式(Ib)中、R^{1b}、R^{2b}およびR^{3b}が表わす窒素原子1個または2個を含有する4~15員のヘテロ環基とは、飽和であっても不飽和であってもよく、例えば、ピロリル、ピリジル、アゼピニル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリミジニ

ル、ピラジニル、ピリダジニル、ベンズイミダゾリル、キノリル、イソキノリルおよびこれらの一部または全部が飽和された環状の基が挙げられる。

【0043】一般式(Ib)中、R^{2b}が表わす酸素原子1個または2個を含有する4~15員のヘテロ環基とは、飽和であっても不飽和であってもよく、例えば、フリル、ピラニル、ジオキソリル、ジオキシニル、ベンゾフラニル、ベンゾピラニル、ベンゾジオキソリル、ベンゾジオキシニル基およびこれらの一部または全部が飽和した環状の基が挙げられる。

【0044】一般式(Ib)中、R^{3b}が表わす酸素原子1個を含有する4~15員のヘテロ環基とは、飽和であっても不飽和であってもよく、例えば、フリル、ピラニル、ベンゾフラニル、ベンゾピラニル基およびこれらの一部または全部が飽和した環状の基が挙げられる。一般式(Ib)中、R^{2b}およびR^{3b}が表わす硫黄原子1個を含有する4~15員のヘテロ環基とは、飽和であっても不飽和であってもよく、例えば、チエニル、チオイニル、ベンゾチエニル、ベンゾチオイニル基およびこれらの一部または全部が飽和した環状の基が挙げられる。

【0045】一般式(Ib)中、R^{3b}が表わす窒素原子1個および硫黄原子1個を含有する4~15員のヘテロ環基とは、飽和であっても不飽和であってもよく、例えば、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾチアジニル基およびこれらの一部または全部が飽和した環状の基が挙げられる。

【0046】一般式(Ib)中、R^{2b}およびR^{3b}が表わすC4~15の炭素環基とは、飽和であっても不飽和であってもよく、例えば、シクロペンテニル、フェニル、シクロヘプテニル、インデニル、ナフチル基およびこれらの一部または全部が飽和した環状の基が挙げられる。

一般式(Ic)中、CyC^cによって表わされるヘテロ原子として1または2個の窒素原子を含有する5~7員単環の不飽和、部分飽和または完全飽和のヘテロ環基としてはピロール、ピロリン、ピロリジン、イミダゾール、イミダゾリン、イミダゾリジン、ピラゾール、ピラゾリン、ピラゾリジン、ピリジン、ピペリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、ピペラジンおよびアゼピン環等が挙げられる。

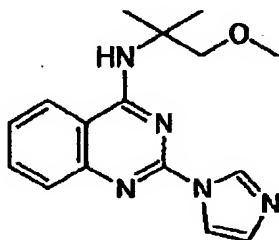
【0047】一般式(Ic)中、CyC^cによって表わされる5~7員単環の不飽和または部分飽和の炭素環基としてはシクロペンタジエン、シクロペンテン、ベンゼン、シクロヘキサジエン、シクロヘキセン、シクロヘプタトリエン、シクロヘプタジエンおよびシクロヘプテン環等が挙げられる。一般式(Ic)中、E^cによって表わされるヘテロ原子として1または2個の窒素原子、1または2個の酸素原子、1個の硫黄原子を含有する4~15員単環または二環の不飽和、部分飽和または完全飽和のヘテロ環基とはフラン、ピラン、ジオキサール、ジ

19

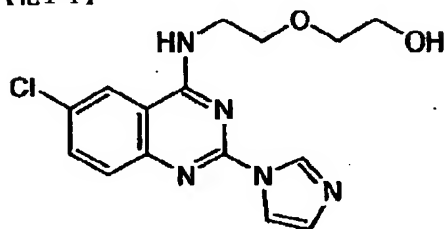
オキシシ、ベンゾフラン、ベンゾピラン、ベンゾジオキソール、ベンゾジオキシシ、チオフエン、チオイン(チオピラン)、ベンゾチオフエン、ベンゾチオイン(ベンゾチオピラン)、チアゾール、イソチアゾール、チアジン、ベンゾチアゾール、ベンゾイソチアゾール、ベンゾチアジンおよびこれらが部分的または完全に飽和している環等である。

【0048】一般式(Ic)中、E^cによって表わされる4~15員単環または二環の不飽和または部分飽和の炭素環基とはシクロペンタジエン、ベンゼン、シクロヘ
10 プタトリエン、インデン、ナフタレンおよびこれらが部分的または完全に飽和している環等が挙げられる。本発明に含まれる一般式(Ia)で示される4-アミノキナゾリン誘導体の例としては、特開平6-192235号に記載された化合物が含まれる。

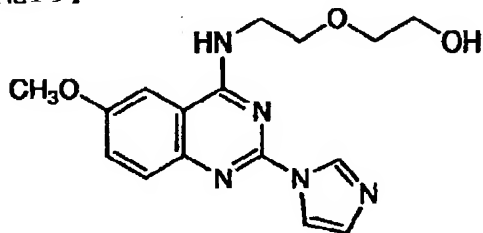
【0049】より好ましい化合物として、
化合物1: 4-(1, 1-ジメチル-2-メトキシエチル)アミノ-2-(1-イミダゾリル)キナゾリン
【化13】



【0050】化合物2: 6-クロロ-4-(2-(2-ヒドロキシエトキシ)エチル)アミノ-2-(1-イミダゾリル)キナゾリン
【化14】



【0051】化合物3: 6-メトキシ-4-(2-(2-ヒドロキシエトキシ)エチル)アミノ-2-(1-イミダゾリル)キナゾリン
【化15】

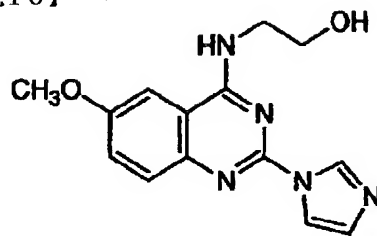


【0052】化合物4: 6-メトキシ-4-(2-ヒド 50

20

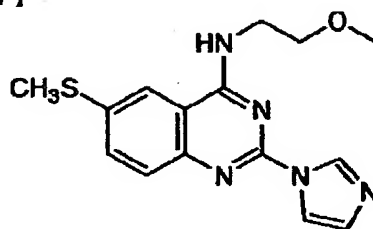
ロキシエチル)アミノ-2-(1-イミダゾリル)キナゾリン

【化16】



【0053】化合物5: 6-メチルチオ-4-(2-メトキシエチル)アミノ-2-(1-イミダゾリル)キナゾリン

【化17】

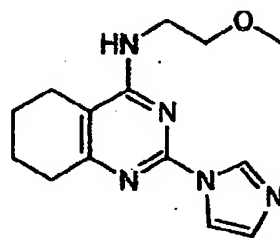


【0054】化合物6: 6-メトキシ-4-(2-メチルチオエチル)アミノ-2-(1-イミダゾリル)キナゾリン

【化18】

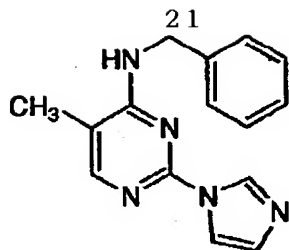
【0055】化合物7: 4-(2-メトキシエチル)アミノ-2-(1-イミダゾリル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン

【化19】



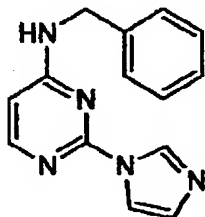
【0056】、その非毒性塩、酸付加物塩および水和物が挙げられる。本発明に含まれる一般式(Ib)で示される4-アミノピリミジン誘導体の例としては、特開平
7-89958号に記載された化合物が含まれる。より好ましい化合物として、

【0057】化合物8: 2-(1-イミダゾリル)-5-メチル-4-フェニルメチルアミノピリミジン
【化20】



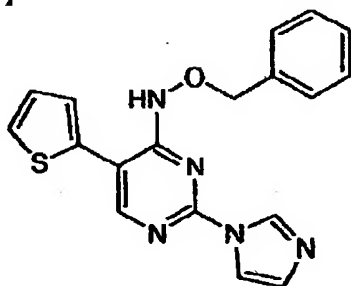
【0058】化合物9：2-(1-イミダゾリル)-4-フェニルメチルアミノピリミジン

【化21】



【0059】化合物10：2-(1-イミダゾリル)-5-(2-チエニル)-4-フェニルメトキシアミノピリミジン

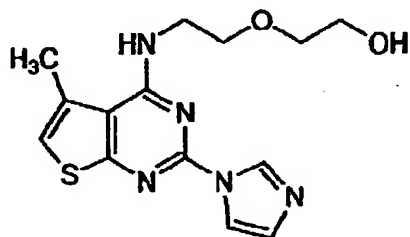
【化22】



【0060】、その非毒性塩、酸付加物塩および水和物が挙げられる。本発明に含まれる一般式(Ic)で示されるヘテロ環化合物の例としては、特願平8-57033号に記載された化合物が含まれる。より好ましい化合物として、

【0061】化合物11：4-(2-(2-ヒドロキシエトキシ)エチル)アミノ-2-(1-イミダゾリル)-5-メチルチエノ[2,3-d]ピリミジン

【化23】



【0062】、その非毒性塩、酸付加物塩および水和物が挙げられる。本発明では、個々の有効成分を単独で用

22

いてもよいが、2種以上の有効成分を配合してひとつの製剤とすることもできる。本明細書に記載した本発明化合物は、公知の方法で非毒性の塩または酸付加塩に変換される。

【0063】塩は、毒性のない、水溶性のものが好ましい。適当な塩としては、アルカリ金属(カリウム、ナトリウム等)の塩、アルカリ土類金属(カルシウム、マグネシウム等)の塩、アンモニウム塩、薬学的に許容される有機アミン(テトラメチルアンモニウム、トリエチルアミン、メチルアミン、ジメチルアミン、シクロペンチルアミン、ベンジルアミン、フェネチルアミン、ピペリジン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン、リジン、アルギニン、N-メチル-D-グルカミン等)の塩が挙げられる。

【0064】酸付加塩は非毒性かつ水溶性であることが好ましい。適当な酸付加塩としては、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩のような無機酸塩、または酢酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、グルクロン酸塩、グルコン酸塩のような有機酸塩が挙げられるが、好ましくはメタンスルホン酸塩である。本明細書に記載した本発明化合物またはその非毒性の塩または酸付加塩は、公知の方法により、水和物に変換されることもある。

【0065】

【効果】一般式(Ia)、(Ib)および(Ic)で示される本発明化合物、それらの非毒性塩、それらの酸付加塩またはそれらの水和物は、一酸化窒素産生を阻害する作用を有しており、敗血症、エンドトキシンショック、心不全、ショック、低血圧、リウマチ性炎症、慢性関節リウマチ、変形性関節炎、潰瘍性大腸炎、ストレス性胃潰瘍、クローン病、自己免疫疾患、臓器移植後の組織障害、拒絶反応、虚血再灌流障害、急性冠微小血管塞栓、ショック性血管塞栓(汎発性血管内血液凝固症候群(DIC)等)、虚血性脳障害、動脈硬化、悪性貧血、ファンコニー貧血症、鎌形赤血球性貧血病、脾炎、ネフローゼ症候群、糸球体腎炎、インスリン依存性糖尿病、肝性ポルフィリン症、アルコール中毒、パーキンソン病、慢性白血病、急性白血病、腫瘍、骨髄腫、抗癌剤副作用軽減、幼児および成人呼吸窮迫症候群、肺気腫、アルツハイマー症、多発性硬化症、ビタミンE欠乏症、老化、サンバーン、筋ジストロフィー、白内障、インフルエンザ感染症、マラリア、AIDS、放射線障害、火傷、体外受精効率化等の治療および/または予防に有用であることが期待される。

【0066】

【毒性】本発明化合物の毒性は十分に低いものであり、医薬品として使用するために十分安全であることが確認

された。

【0067】

【医薬品への適用】本発明に含まれる各有効成分およびその塩を上記の目的で用いるには、通常、全身的または局所的に、経口または非経口で投与される。投与量は、年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異なるが、通常成人一人あたり、1回に1mg~100mgの範囲で、1日1回から数回経口投与されるか、または1回に100μg~100mgの範囲で、1日1回から数回非経口投与（好ましくは静脈内または脳室内投与）される。もちろん、前記したように投与量は種々の条件で変動するので、上記投与量より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を超えて投与する必要のある場合もある。本発明化合物を投与する際には、経口投与のための固体組成物、液体組成物およびその他の組成物、非経口投与のための注射剤、外用剤、坐剤等として用いられる。

【0068】経口投与のための固体組成物には、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤などが含まれる。このような固体組成物においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、少なくともひとつの不活性な希釈剤（乳糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等）と混合して用いられる。これらの組成物は、常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加物、例えば潤滑剤（ステアリン酸マグネシウム等）、崩壊剤（線維素グリコール酸カルシウム等）、溶解補助剤（アルギニン、グルタミン酸、アスパラギン酸等）や安定化剤（ヒト血清アルブミン、ラクトース等）を含有していてもよい。

【0069】錠剤または丸剤は、必要により胃溶性または腸溶性物質（白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等）のフィルムで被覆していてもよい。カプセル剤にはハードカプセルおよびソフトカプセルが含まれる。

【0070】経口投与のための液体組成物としては、溶液剤、乳濁剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤が含まれる。このような液体組成物においては、一般的に用いられる不活性な希釈剤（精製水、エタノール等）が含まれる。これらの組成物は、不活性な希釈剤以外に、湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味料、風味料、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。経口投与のためのそ

他の組成物としては、1種または2種以上の活性物質を含み、常法により処方されるスプレー剤が含まれる。スプレー剤は、不活性な希釈剤以外に安定化剤（亜硫酸ナトリウム等）や等張性を与えるための緩衝剤（塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウム、クエン酸等）を含有していてもよい。スプレー剤の製造には、例えば米国特許第2,868,691号、同第3,095,355号明細書記載の方法を用いることができる。

【0071】非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性または非水性の溶液剤、懸濁剤、乳濁剤が含まれる。このような注射剤においては、1種または2種以上の活性物質が少なくとも1種の不活性な水性の希釈剤（注射用蒸留水、生理食塩水等）や不活性な非水性の希釈剤（プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油、エタノール、ポリソルベート80（登録商標）等）と混合して用いられている。これらの注射剤は、さらに防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤（ヒト血清アルブミン、ラクトース等）、溶解補助剤（アルギニン、グルタミン酸、アスパラギン酸、ポリビニルピロリドン等）のような補助剤を含有していてもよい。これらは、通常、バクテリア保留フィルター等を用いるろ過、殺菌剤の配合または照射によって無菌化されるか、またはこれらの処理をした後、凍結乾燥等の方法により固体組成物とし、使用直前に無菌水または無菌の注射用希釈剤を加えて使用される。

【0072】

【実施例】以下、参考例および実施例によって本発明を詳述するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

30 実施例1：一酸化窒素産生阻害活性

マウス由来のマクロファージ様細胞RAW264.7を 5×10^5 /wellで培養プレートに播種し、37℃で24時間インキュベーションした。この培養プレートにリボポリサッカライド（LPS, 10ng/ml）および5μMまたは50μMの濃度の被検化合物を添加して、37℃で20時間インキュベーションした。得られた培養液（100μl）とGriess試薬（100μl）を反応させ、540nmの吸光度を測定した。被検化合物非存在下での吸光度を100%とし、被検化合物存在下での百分率（%）を求め、阻害率を算出した。その結果を表1に示す。

【0073】

【表1】

25

26

化合物番号	NO ₂ 産生阻害 (%)	
	5 μ M	50 μ M
化合物1の二塩酸塩	37	100
化合物2の二塩酸塩	21	89
化合物3のメタンスルホン酸塩	39	100
化合物4の二塩酸塩	46	98
化合物5の二塩酸塩	24	80
化合物6の二塩酸塩	79	92
化合物7の二塩酸塩	8	87
化合物8の二塩酸塩	21	99
化合物9の二塩酸塩	18	69
化合物10の塩酸塩	57	81
化合物11の二塩酸塩	43	91

【0074】

*以下の各成分を常法により混合した後打錠して、一錠中に100mgの活性成分を含有する錠剤100錠を得

【製剤例】

製剤例1

* た。

- ・ 6-メトキシ-4-(2-(2-ヒドロキシエトキシ)エチル)アミノ-
2-(1-イミダゾリル)キナゾリン・メタンスルホン酸塩
- (化合物3のメタンスルホン酸塩) 10.0 g
- ・ 纖維素グリコール酸カルシウム(崩壊剤) 0.2 g
- ・ ステアリン酸マグネシウム(潤滑剤) 0.1 g
- ・ 微結晶セルロース 9.7 g

【0075】製剤例2

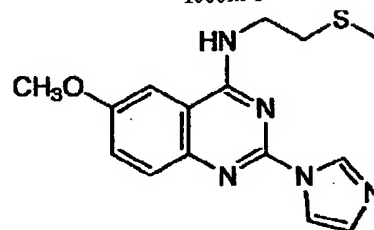
※り凍結乾燥し、1アンプル中、20mgの活性成分を含有するアンプル100本を得た。

以下の各成分を常法により混合したのち、溶液を常法により滅菌し、5mlずつ、アンプルに充填し、常法によ※

- ・ 6-メトキシ-4-(2-(2-ヒドロキシエトキシ)エチル)アミノ-
2-(1-イミダゾリル)キナゾリン・メタンスルホン酸塩
- (化合物3のメタンスルホン酸塩) 2 g
- ・ マンニット 5 g
- ・ 蒸留水 1000ml

【図18】

★40★



フロントページの続き

(51)Int.Cl.⁶

識別記号

FI

A61K 31/505

ACL

A61K 31/505

ACL

ADP

ADP

ADU

ADU

AED

AED

C07D 239/94

C07D 239/94

475/04

475/04

475/08

475/08

487/04

145

487/04

145

495/04

105

495/04

105Z

111

111

// C07D 403/04

233

C07D 403/04

233

409/14

233

409/14

233

(C07D 403/04

233:61

239:94)

(C07D 403/04

233:61

239:42)

(C07D 409/14

233:61

239:42

333:10)